Münster 1935 No 63 Med DiSS

Aus dem Pharmakologischen Institut der Westfälischen
Wilhelms-Universität, Münster/Westf.
Direktor: Prof. Dr. med. et phil. H. Freund.

Über die gleichzeitige Einwirkung von Nikotin und Atropin auf die Dehydrierungsvorgänge im Gewebe

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der zahnmedizinischen Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster/Westf.

vorgelegt
von

Emil Gitter
(Zahnarzt)
aus
Hamm/Westf.

1935

Gedruckt in der Buchdruckerei Breer & Thiemann G. m. b. H., Hamm/Westf.

Dekan: Prof. Dr. K l i n g e

Referent: Privatdozent Dr. med. et phil. W. H a a r m a n n

Korreferent: Prof. Dr. med. et phil. H. F r e u n d

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Gedruckt mit Genehmigung der medizinischen Fakultät
der Westfälischen Wilhelms-Universität, Münster/Westf.

Ueber die gleichzeitige Einwirkung von Nikotin und Atropin auf die Dehydrierungsvorgänge im Gewebe.

Wie allgemein bekannt, bewirkt Nikotin beim Skelettmuskel eine Muskelkontraktur, die durch Atropin aufgehoben wird. Dieser entgegengesetzten Wirkung des Atropins gegenüber der kontrakturmachenden Wirkung des Nikotins müssen, da alle Organleistungen fermentativer Natur sind, gegensätzliche Wirkungen der beiden Gifte auf Stoffwechselvorgänge zugrundeliegen. Holl[1]) erhob den eigenartigen Befund, daß sowohl Nikotin wie Atropin die Milchsäurebildung im Gewebe in der gleichen Weise beeinflussen, und zwar je nach der Konzentration in förderndem oder in hemmendem Sinne. Bei gleichzeitiger Einwirkung der beiden Stoffe läßt sich ein bestimmtes Mischungsverhältnis finden, bei dem eine Wirkung auf die Milchsäurebildung verglichen mit dem Kontrollversuch ohne Zusatz der Gifte nicht mehr nachweisbar ist. Das Atropin hat also die Nikotinwirkung vollkommen aufgehoben und umgekehrt. In anderen Fällen wiederum ließ sich zeigen, daß die beiden Gifte sich in ihrer Wirkung verstärken. Es kommen also sowohl antagonistische wie auch synergische Wirkungen der beiden Gifte zustande. Dabei ist es gleichgültig, ob an dem untersuchten Objekt jedes der Gifte für sich allein einem dem anderen Gifte entsprechenden oder entgegengesetzten Einfluß hat; es handelt sich also nicht um additive Wirkungen.

Es war die Aufgabe der vorliegenden Arbeit, die Frage nach dem Antagonismus bzw. Synergismus von Nikotin und Atropin

1) F. Holl: Inaugural-Dissertation Münster/Westf.

an einer Reihe von gut bekannten Dehydrierungsvorgängen im Gewebe zu untersuchen. Diese an der Milchsäurebildung erhobenen Befunde führten zu der Frage, ob ähnliche Verhältnisse auch bei anderen Stoffwechselprozessen nachweisbar sind. Die Versuchsanordnung entsprach ganz der im hiesigen Institut üblichen.

Versuchsserie I.

Der Einfluß des Nikotins und Atropins auf das Dehydrierungsvermögen des Muskels wurde am Muskel von Kalb und Hund untersucht. In den Tabellen 1 und 2 sind die Versuchsergebnisse wiedergegeben. Alle Versuche wurden doppelt angesetzt, die angegebenen Werte sind Mittelwerte aus den gefundenen Werten.

Nikotin und Atropin stimmen in ihrem Verhalten auf die Methylenblauentfärbung weitgehend überein. Beide Alkaloide setzen mit ansteigender Konzentration die Dehydrierungsvorgänge im Skelettmuskel herab bis zu einem Maximum, das für die beiden Stoffe bei verschieden hohen Verdünnungen liegt.

Tabelle 1.

Skelettmuskel — Kalb: ohne Zusatz.

Versuchsanordnung	Entfärbungszeit in Minuten			Entfärbungszeit: Differenz zum Kontrollversuch: %			
	Nikotin	Atropin	Nikotin + Atropin	Nikotin	Atropin	Nikotin + Atropin gefunden	Nikotin + Atropin theoretisch
Kontrollversuch	10,5	16	20,5	100	100	100	100
1.10^{-10}	12	16	21	+14	0	+ 2	+14
1.10^{-9}	13	17	22	+24	+ 6	+ 7	+30
1.10^{-8}	14,5	18	23	+38	+13	+12	+51
1.10^{-7}	15,5	20	25	+48	+25	+22	+73
1.10^{-6}	15	20,5	26	+43	+28	+27	+71
1.10^{-5}	13,5	19,5	27,5	+29	+22	+34	+51
1.10^{-4}	12,5	19	28	+19	+19	+36	+38
1.10^{-3}	11,5	18,5	29	+10	+16	+41	+26

Tabelle 2.

Skelettmuskulatur — Hund: ohne Zusatz.

Versuchsanordnung	Entfärbungszeit in Minuten			Entfärbungszeit: Differenz zum Kontrollversuch: %			
	Nikotin	Atropin	Nikotin + Atropin	Nikotin	Atropin	Nikotin + Atropin gefunden	Nikotin + Atropin theoretisch
Kontrollversuch	7	8	9,5	100	100	100	100
1.10^{-10}	9,5	9,5	10,5	+36	+19	+11	+ 55
1.10^{-9}	10,5	10	11	+50	+25	+16	+ 75
1.10^{-8}	12	12,5	11,5	+72	+56	+21	+128
1.10^{-7}	13	12	12,5	+86	+50	+32	+136
1.10^{-6}	13,5	11,5	12,5	+93	+44	+32	+137
1.10^{-5}	11,5	11	14,5	+65	+38	+53	+103
1.10^{-4}	10,5	10	14,5	+50	+25	+53	+ 75
1.10^{-3}	8,5	9,5	16	+22	+19	+69	+ 41

In der Kalbsmuskulatur sehen wir die stärkste Hemmung durch Nikotin bei der Konzentration von 1.10^{-7}, und in der Hundemuskulatur bei 1.10^{-6}, und durch Atropin bei 1.10^{-6} bzw. 1.10^{-8}. In höheren Konzentrationen läßt dann die Hemmung ständig nach, ist aber bei der höchsten Konzentration von 1.10^{-3} noch nachweisbar. Das Nikotin ist dem Atropin in seiner Wirkungsstärke weit überlegen. Die Ausschläge sind hier wesentlich höher, annähernd doppelt so groß. Läßt man beide Gifte gleichzeitig zur Wirkung kommen, so ergibt sich in allen Fällen eine Entfärbungszeit, die nicht der additiven Wirkung entspricht. In starken Verdünnungen liegen die gefundenen Werte für die Entfärbungszeit unter dem theoretischen Additionswert, in der höchsten Konzentration dagegen über dem theoretischen Additionswert. Die Wirkungskurve von Nikotin + Atropin hat einen mit der Konzentration der Gifte ansteigenden Verlauf, d. h., die Dehydrierungsvorgänge werden mit zunehmender Giftkonzentration verschlechtert. In Tabelle 1 entspricht in dem Konzentrationsbereich von 1.10^{-10} — 1.10^{-6} der Kombinationswert vollkommen dem Atropinwert. Das Atropin

hat hier also die Nikotinwirkung, die in einer stärkeren Hemmung beruht, vollkommen aufgehoben, sodaß die Nikotinwirkung ganz verschwindet. In höheren Konzentrationen dagegen wird die Giftwirkung des Atropins durch Nikotin potenziert, die Nikotinhemmung also durch Atropin gesteigert. Bei der Konzentration von 1.10^{-7} (Tabelle 1) wird die Entfärbungszeit durch Nikotin um 48 % verlängert, durch Atropin um 25 %, bei gleichzeitigem Zusatz um 22 %. Es herrscht hier also die Atropinwirkung vor. Bei der Konzentration von 1.10^{-3} dagegen hat das Nikotin die Entfärbungszeit lediglich um 10 %, das Atropin um 16 % verlängert, und bei kombiniertem Zusatz um 41 %. Große Gaben der Gifte wirken also in umgekehrter Weise zusammen wie kleine Gaben. Die gleichen Gesetzmäßigkeiten, wie wir sie an der Kalbsmuskulatur beobachten, zeigen sich auch an der Hundemuskulatur, nur noch in auffälligerer Weise. Während beim Kalbsmuskel in starken Verdünnungen in den Kombinationsversuchen nur die Atropinwirkung sichtbar ist, wird in den Hundemuskelversuchen ein Dehydrierungsvermögen gefunden, das größer ist als in den Atropinversuchen. Die gefundenen Werte liegen unter den Nikotin- und auch den Atropinwerten. Daraus ergibt sich, daß die Hemmung durch Nikotin und auch durch Atropin bei gleichzeitigem Zusatz der Gifte sehr stark abgeschwächt, ja fast vollkommen aufgehoben wird. So hat eine Konzentration von Nikotin 1.10^{-8} die Entfärbungszeit auf + 72 % des Kontrollversuches gebracht, die gleiche Atropinkonzentration auf + 56 %. Bei additiver Wirkung der Gifte hätte sich ein theoretischer Additionswert von + 128 % ableiten müssen, statt dessen wurde ein Wert von + 21 % gefunden. In hohen Konzentrationen potenziert sich die Giftwirkung genau wie beim Kalbsmuskel.

Versuchsserie II.

Setzt man Skelettmuskelgewebe Natriumlaktat hinzu und rückt auf diese Weise die Dehydrierung der Milchsäure in den Vordergrund, so zeigt sich, daß das Wirkungsbild des Nikotins und auch des Atropins das gleiche geblieben ist wie in den Versuchen ohne Zusatz von Laktat. Nikotin und Atropin verschlechtern besonders

in den mittleren Konzentrationen den Laktatabbau sehr stark, das Nikotin maximal bei der Konzentration von 1.10^{-6}, das Atropin bei der Konzentration von 1.10^{-8}. Bei gleichzeitigem Zusatz der Gifte zeigt sich in allen Fällen eine Entfärbungszeit, die unter dem theoretischen Additionswert, ja sogar unter den Werten der beiden Stoffe für sich liegt. Das Atropin hat also die Nikotinwirkung stark abgeschwächt, sie bei der Konzentration von 1.10^{-7} sogar fast ganz aufgehoben. Die Entfärbungszeiten betragen hier beim Nikotin + 45 % gegenüber der Kontrolle, beim Atropin + 28 %, bei Nikotin + Atropin aber nur + 13 %.

Tabelle 3.

Skelettmuskel — Kaninchen: Laktatzusatz.

Versuchsanordnung	Entfärbungszeit in Minuten			Entfärbungszeit: Differenz zum Kontrollversuch: %			
	Nikotin	Atropin	Nikotin + Atropin	Nikotin	Atropin	Nikotin + Atropin gefunden	Nikotin + Atropin theoretisch
Kontrollversuch	14,5	16	19	100	100	100	100
1.10^{-10}	20	19,5	22,5	+38	+22	+19	+60
1.10^{-9}	21,5	22	23,5	+48	+38	+24	+86
1.10^{-8}	20	22,5	24	+38	+41	+26	+80
1.10^{-7}	21	20,5	21,5	+45	+28	+13	+73
1.10^{-6}	22,5	21	23,5	+55	+31	+24	+86
1.10^{-5}	21,5	19,5	23,5	+48	+22	+24	+70
1.10^{-4}	18	20,5	24,5	+24	+28	+29	+52
1.10^{-3}	15	18,5	20,5	+ 3	+16	+ 8	+19

Versuchsserie III.

Die Glykogenversuche geben ein vollkommen anderes Wirkungsbild als die Versuche mit Skelettmuskel ohne Zusatz und auch nach Zusatz von Laktat. Es hatte sich hier eine starke Abschwächung der Nikotinwirkung durch Atropin zeigen lassen derart, daß die starke Hemmung des Dehydrierungsvermögens weitgehend abgeschwächt wurde und immer unter dem theoretischen Wert der Giftwirkung lag.

Aus den Glykogenversuchen (Tabelle 4 und 5) ergibt sich, daß die Verhältnisse hier umgekehrt werden. Die Giftwirkung des Nikotins wird durch das Atropin verstärkt. Für sich allein verzögert das Nikotin den Abbau des Glykogens (maximal bei der Konzentration von 1.10^{-8}). Die Hemmungswirkungen sind im Rindermuskel stärker entwickelt als im Kaninchenmuskel. Das gleiche gilt auch für das Atropin. Bemerkenswert ist, daß sich die artverschiedenen Muskulaturen vom Kaninchen und Rind dem Atropin gegenüber nicht gleich verhalten. Kaninchenmuskulatur ist in dem Konzentrationsbereich von 1.10^{-7} — 1.10^{-3} gegen Atropin unempfindlich, der Abbau des Glykogens wird hier nicht nennenswert beeinflußt. Bei Rindsmuskulatur tritt bei den gleichen Konzentrationen eine nicht unerhebliche Verschlechterung ein. Die stärkste Verschlechterung des Glykogenabbaues beobachten wir bei den Konzentrationen von 1.10^{-8}. Bei gleichzeitiger Einwirkung von Nikotin und Atropin sind die Entfärbungszeiten für das Methylenblau in allen Fällen in mittleren Konzentrationen verlängert, selbst beim Kaninchenmuskel in den Versuchen, bei denen man keine

Tabelle 4.

Skelettmuskel — Rind: Glykogenzusatz.

Versuchsanordnung	Entfärbungszeit in Minuten			Entfärbungszeit: Differenz zum Kontrollversuch: %			
	Nikotin	Atropin	Nikotin + Atropin	Nikotin	Atropin	Nikotin + Atropin gefunden	Nikotin + Atropin theoretisch
Kontrollversuch	8	10	13	100	100	100	100
1.10^{-10}	9,5	13	20,5	+19	+30	+58	+ 49
1.10^{-9}	11	13	19,5	+38	+30	+50	+ 68
1.10^{-8}	12,5	16	22	+56	+60	+69	+116
1.10^{-7}	10,5	14,5	21	+36	+45	+62	+ 81
1.10^{-6}	11,5	15	20	+44	+50	+54	+ 94
1.10^{-5}	11,5	13	21,5	+44	+30	+66	+ 74
1.10^{-4}	11,5	12,5	18	+44	+25	+39	+ 69
1.10^{-3}	9	11,5	13	+13	+15	+ 4	+ 28

Tabelle 5.

Skelettmuskel — Kaninchen: Glykogenzusatz.

Versuchsanordnung	Entfärbungszeit in Minuten			Entfärbungszeit: Differenz zum Kontrollversuch: %			
	Nikotin	Atropin	Nikotin + Atropin	Nikotin	Atropin	Nikotin + Atropin gefunden	Nikotin + Atropin theoretisch
Kontrollversuch	10,5	15	13,5	100	100	100	100
1.10^{-10}	11	13,5	16	+ 5	—10	+19	— 5
1.10^{-9}	13	18	18,5	+24	+20	+37	+44
1.10^{-8}	14	20,5	18,5	+33	+37	+37	+70
1.10^{-7}	13	14,5	21,5	+24	— 3	+59	+21
1.10^{-6}	12	15,5	20,5	+14	+ 3	+52	+17
1.10^{-5}	11,5	14	16	+10	— 6	+19	+ 4
1.10^{-4}	12,5	16	15	+19	+ 7	+11	+26
1.10^{-3}	11	16	13	+ 5	+ 7	— 4	+12

Einwirkung erwarten sollte. Die Konzentration von 1.10^{-6} hat in den Versuchen der Tabelle 5 beim Nikotin die Entfärbungszeit um + 14 %, beim Atropin um + 3 % verlängert, beim Nikotin + Atropin dagegen um + 52 %. Wir sehen hier also eine potenzierte Giftwirkung; in den höheren Konzentrationen von 1.10^{-4} und 1.10^{-3} findet eine gegenseitige antagonistische Beeinflussung statt.

Versuchsserie IV.

In den folgenden Versuchen wurde das Verhalten des Dehydrierungsvermögens der Leber vom Hund geprüft.

Aus der Tabelle 6 ist zu entnehmen, daß Nikotin und auch Atropin die Dehydrierungsvorgänge in der Leber mit ansteigender Konzentration steigern. Das Nikotin ist dem Atropin an Wirkungsstärke weit überlegen. Bei der höchsten Konzentration von 1.10^{-3} beträgt die Entfärbungszeit vom Nikotin 10 Minuten gegenüber dem Kontrollversuch 23,5 Minuten. Das Dehydrierungsvermögen ist hier also gegenüber den Kontrollversuchen weit über

100 % gesteigert worden. Beim Atropin ist der fördernde Einfluß nur angedeutet, mit Ausnahme der höheren Konzentrationen.

Bei gleichzeitiger Anwendung der beiden Gifte ist die Wirkungsrichtung umgekehrt. Die Steigerung des Deydrierungsvermögens ist in eine Hemmung umgewandelt worden, die in mittleren Konzentrationen ihre höchsten Werte erreicht.

Tabelle 6.

Leber — Hund: ohne Zusatz.

Versuchsanordnung	Entfärbungszeit in Minuten			Entfärbungszeit: Differenz zum Kontrollversuch: %			
	Nikotin	Atropin	Nikotin + Atropin	Nikotin	Atropin	Nikotin + Atropin gefunden	Nikotin + Atropin theoretisch
Kontrollversuch	23,5	25	20,5	100	100	100	100
1.10^{-10}	24,5	27,5	21,5	+ 4	+10	+ 5	+14
1.10^{-9}	22,5	25,5	23	— 4	+ 2	+12	— 2
1.10^{-8}	22	24	24	— 6	— 4	+17	—10
1.10^{-7}	20	24,5	25	—15	— 2	+22	—17
1.10^{-6}	19,5	23,5	24	—17	— 6	+17	—23
1.10^{-5}	19	21,5	25	—19	—14	+22	—33
1.10^{-4}	18,5	20	23,5	—21	—20	+15	—41
1.10^{-3}	10	22,5	15,5	—57	—10	—24	—67

Die Leberversuche weichen stark von den Muskelversuchen ohne Zusatz ab, in denen die Giftwirkung des Nikotins durch das Atropin stark abgeschwächt wird, und sind den Muskelglykogenversuchen an die Seite zu stellen, in denen gleichfalls eine potenzierte Giftwirkung in hemmendem Sinne auftritt, obwohl die beiden Stoffe, jeder für sich allein, fördernde Wirkung zeigen.

Versuchsserie V.

Der Abbau der Glukose durch Herzmuskel zeigt keine Besonderheiten. Die Kombinationswirkung von Nikotin + Atropin stimmt, wie aus Tabelle 7 hervorgeht, ziemlich genau mit der

additiven Wirkung der beiden Gifte überein. Das Nikotin regt in allen Konzentrationen den Glukoseabbau an, das Atropin nur bei einzelnen Konzentrationen. Im übrigen ist das Atropin vollkommen wirkungslos.

Tabelle 7.

Herz — Rind: Glukosezusatz.

Versuchsanordnung	Entfärbungszeit in Minuten			Entfärbungszeit: Differenz zum Kontrollversuch: %			
	Nikotin	Atropin	Nikotin + Atropin	Nikotin	Atropin	Nikotin + Atropin gefunden	Nikotin + Atropin theoretisch
Kontrollversuch	12,5	9,5	12	100	100	100	100
1.10^{-10}	10,5	8,5	11,5	-16	—10	— 4	—26
1.10^{-9}	9	9	10	—28	— 5	—17	—33
1.10^{-8}	9	10	11,5	—28	+ 5	— 4	—23
1.10^{-7}	10	10	11	—20	+ 5	— 8	-15
1.10^{-6}	9	8,5	10	-28	—10	—17	—38
1.10^{-5}	9	8	10,5	-28	—15	—12	—43
1.10^{-4}	10,5	9	10	—16	— 5	—17	-21
1.10^{-3}	10,5	9,5	9	-16	0	—25	--16

Versuchsserie VI.

Der Abbau der Glukose durch Hirngewebe (Tabelle 8) weist eine andere Giftempfindlichkeit auf als der Abbau der Glukose durch Herzmuskelgewebe. Das erklärt sich dadurch, daß die Glukoseabbauwege in diesen beiden Organen über verschiedenartige Zwischenstufen verlaufen. Beim Glukoseabbau durch Herzmuskel werden intermediär Hexosediphosphorsäureester gebildet, nicht aber im Hirngewebe. Beide Gifte beschleunigen in hohen Konzentrationen und auch in starken Verdünnungen den Glukoseabbau, und zwar um annähernd den gleichen Betrag, ein weiteres Beispiel für die oft beobachtete Tatsache, daß große und kleine Gaben eines Giftes die gleiche Wirkung ausüben können. In mittleren Konzentrationen ist die Förderungswirkung des Nikotins in eine voll-

Tabelle 8.

Hirn — Rind: Glukosezusatz.

Versuchsanordnung	Entfärbungszeit in Minuten			Entfärbungszeit: Differenz zum Kontrollversuch: %			
	Nikotin	Atropin	Nikotin + Atropin	Nikotin	Atropin	Nikotin + Atropin gefunden	Nikotin + Atropin theoretisch
Kontrollversuch	87	92	112	100	100	100	100
1.10^{-10}	69	56,5	112,5	—21	—39	+ 1	—60
1.10^{-9}	80	58	116	— 8	—37	+ 4	—45
1.10^{-8}	84,5	60,5	120	— 3	—34	— 7	—37
1.10^{-7}	90	70	124,5	+ 4	—24	+11	—20
1.10^{-6}	84,5	74,5	131,5	— 3	—19	+18	—22
1.10^{-5}	80	75,5	127	— 8	—18	+14	—26
1.10^{-4}	71,5	67	129	—18	—22	+15	—40
1.10^{-3}	65	63,5	113	—25	—31	+ 1	—56

kommene Wirkungslosigkeit übergegangen, beim Atropin ist sie wohl abgeschwächt, aber noch deutlich sichtbar.

Bei der gleichzeitigen Einwirkung von Nikotin und Atropin ist die Förderungswirkung der beiden Alkaloide für sich ausgelöscht, und sie hat einer Hemmung Platz gemacht. Wir finden hier also die gleichen Verhältnisse wieder, wie sie auch in den Leberversuchen bestehen. Es tritt mithin das merkwürdige Verhalten in Erscheinung, daß zwei Stoffe, die für sich beide in der gleichen Richtung wirken, bei gleichzeitigem Zusatz entgegengesetzt wirksam sind. Man darf also nicht, wie es allzu oft geschieht, aus der bekannten Wirkung von zwei Stoffen Rückschlüsse auf ihre Kombinationswirkungen ziehen.

Versuchsserie VII.

Die nunmehr zu besprechenden Versuche behandeln die Dehydrierungsvorgänge, wie sie auch in stark mit Wasser ausgewaschenem Skelettmuskel ablaufen. Untersucht wurden der Abbau der Bernsteinsäure, der Hexosediphosphorsäure und der Glyzerinphosphorsäure.

Die Dehydrierung der Bernsteinsäure wird durch die Gifte nicht nennenswert beeinflußt, wie aus den Tabellen 9 und 10 hervorgeht. Auch bei gleichzeitiger Einwirkung der beiden Alkaloide kommen keine greifbaren Unterschiede heraus.

Stärkere Abweichungen treten beim Abbau der Hexosediphosphorsäure auf, besonders beim Rindsmuskel (Tabelle 11). Das Atropin verzögert die Entfärbungszeit besonders stark in der stärksten Verdünnung. Mit ansteigender Giftkonzentration läßt die Hemmung nach und geht beim Rindsmuskel in eine Förderung über, nicht aber beim Katzenmuskel. Nikotin verhält sich ähnlich. Bei gleichzeitiger Darreichung von Nikotin und Atropin wird in starken Verdünnungen die Nikotinwirkung durch Atropin abgeschwächt, in dem Konzentrationsbereich von 1.10^{-6} bis 1.10^{-4} dagegen tritt eine erhebliche Verlängerung der Entfärbungszeit auf, die sich nicht aus der additiven Wirkung der beiden Gifte ergibt. Selbst wenn beide Stoffe für sich fördernd wirken bzw. unwirksam sind, ist doch bei gleichzeitigem Zusatz die Dehydrierung der Hexosediphosphorsäure verlangsamt.

Tabelle 9.

Skelettmuskel — Rind (ausgewaschen): Bernsteinsäure.

Versuchsanordnung	Entfärbungszeit in Minuten			Entfärbungszeit: Differenz zum Kontrollversuch: %			
	Nikotin	Atropin	Nikotin + Atropin	Nikotin	Atropin	Nikotin + Atropin gefunden	Nikotin + Atropin theoretisch
Kontrollversuch	15	15,5	18	100	100	100	100
1.10^{-10}	15	15	18	0	— 3	0	— 3
1.10^{-9}	16	15	18	+ 7	— 3	0	+ 4
1.10^{-8}	15	17,5	18,5	0	+13	+ 3	+13
1.10^{-7}	16	15	19,5	+ 7	— 3	+ 8	+ 4
1.10^{-6}	15,5	17	18	+ 3	+10	0	+13
1.10^{-5}	16	15,5	19	+ 7	0	+ 6	+ 7
1.10^{-4}	16	17	18,5	+ 7	+10	+ 3	+17
1.10^{-3}	15	17	18	0	+10	0	+10

Tabelle 10.

Skelettmuskel — Katze (ausgewaschen): Bernsteinsäure.

Versuchsanordnung	Entfärbungszeit in Minuten			Entfärbungszeit: Differenz zum Kontrollversuch: %			
	Nikotin	Atropin	Nikotin + Atropin	Nikotin	Atropin	Nikotin + Atropin gefunden	Nikotin + Atropin theoretisch
Kontrollversuch	25	26	29	100	100	100	100
1.10^{-10}	25	25	28,5	0	—4	—2	—4
1.10^{-9}	25,5	26	29,5	+2	0	+2	+2
1.10^{-8}	25,5	26,5	29,5	+2	+2	+2	+4
1.10^{-7}	24	26,5	30,5	—4	+2	+5	—2
1.10^{-6}	24,5	27	28,5	—2	+4	—2	+2
1.10^{-5}	23,5	25,5	29	—6	—2	0	—8
1.10^{-4}	24,5	25	28,5	—2	—4	—2	—6
1.10^{-3}	24,5	24,5	28	—2	—6	—4	—8

Tabelle 11.

Skelettmuskel — Rind (ausgewaschen): Hexosediphosphorsäure.

Versuchsanordnung	Entfärbungszeit in Minuten			Entfärbungszeit: Differenz zum Kontrollversuch: %			
	Nikotin	Atropin	Nikotin + Atropin	Nikotin	Atropin	Nikotin + Atropin gefunden	Nikotin + Atropin theoretisch
Kontrollversuch	26	41	34	100	100	100	100
1.10^{-10}	33	49	32,5	+27	+20	— 4	+47
1.10^{-9}	30,5	45	34	+17	+10	0	+27
1.10^{-8}	30,5	42,5	36	+17	+04	+ 6	+21
1.10^{-7}	34	44	41,5	+31	+ 7	+22	+38
1.10^{-6}	27	39,5	42,5	+ 4	— 4	+25	0
1.10^{-5}	24,5	37	40	— 6	—10	+18	—16
1.10^{-4}	30	34,5	37,5	+15	—16	+10	— 1
1.10^{-3}	27	42,5	35,5	+ 4	+ 4	+ 5	+ 8

Tabelle 12.

Skelettmuskel — Katze (ausgewaschen): Hexosediphosphorsäure.

Versuchsanordnung	Entfärbungszeit in Minuten			Entfärbungszeit: Differenz zum Kontrollversuch: %			
	Nikotin	Atropin	Nikotin + Atropin	Nikotin	Atropin	Nikotin + Atropin gefunden	Nikotin + Atropin theoretisch
Kontrollversuch	47	48	42	100	100	100	100
1.10^{-10}	53	54,5	41,5	+13	+14	— 1	+27
1.10^{-9}	54,5	55	42,5	+16	+15	+ 1	+31
1.10^{-8}	49,5	51,5	44,5	+ 5	+ 7	+ 6	+12
1.10^{-7}	49,5	49,5	49,5	+ 5	+ 3	+18	+ 8
1.10^{-6}	49	51	50	+ 4	+ 6	+19	+10
1.10^{-5}	45,5	49	49	— 3	+ 2	+17	— 1
1.10^{-4}	48	47,5	47,5	+ 2	— 1	+13	+ 1
1.10^{-3}	51	49	44,5	+ 9	+ 2	+ 6	+11

Tabelle 13.

Skelettmuskel — Rind (ausgewaschen): Glyzerinphosphorsäure.

Versuchsanordnung	Entfärbungszeit in Minuten			Entfärbungszeit: Differenz zum Kontrollversuch: %			
	Nikotin	Atropin	Nikotin + Atropin	Nikotin	Atropin	Nikotin + Atropin gefunden	Nikotin + Atropin theoretisch
Kontrollversuch	62	67	67	100	100	100	100
1.10^{-10}	66	71	71	+ 6	+ 6	+ 6	+12
1.10^{-9}	60,5	74,5	73,5	— 2	+11	+10	+ 9
1.10^{-8}	59,5	79,5	78,5	— 4	+19	+17	+15
1.10^{-7}	52,5	77	82,5	—15	+15	+23	0
1.10^{-6}	49,5	73,5	80,5	—20	+10	+20	—10
1.10^{-5}	49,5	71	77	—20	+ 6	+15	—14
1.10^{-4}	47,5	68	67,5	—23	+ 2	+ 1	—21
1.10^{-3}	42,5	65,5	72	—31	— 2	+ 7	—33

Tabelle 14.

Skelettmuskel — Katze (ausgewaschen): Glyzerinphosphorsäure.

Versuchsanordnung	Entfärbungszeit in Minuten			Entfärbungszeit: Differenz zum Kontrollversuch: %			
	Nikotin	Atropin	Nikotin + Atropin	Nikotin	Atropin	Nikotin + Atropin gefunden	Nikotin + Atropin theoretisch
Kontrollversuch	52	56	56	100	100	100	100
1.10^{-10}	55,5	56,5	65,5	+ 7	+ 1	+17	+ 8
1.10^{-9}	50	57	63	— 4	+ 2	+13	— 2
1.10^{-8}	48	62,5	70	— 8	+12	+25	+ 4
1.10^{-7}	45	60	69,5	—13	+ 7	+24	— 6
1.10^{-6}	42	55,5	67,5	—19	— 1	+21	—20
1.10^{-5}	41,5	53,5	66,5	—20	— 4	+19	—24
1.10^{-4}	40,5	53,5	64,5	—22	— 4	+15	—26
1.10^{-3}	39	49	61,5	—25	—12	+10	—37

Der Abbau der Glyzerinphosphorsäure wird durch Nikotin mit Ausnahme der stärksten unwirksamen Verdünnungen stark angeregt, und zwar mit der Konzentration ansteigend. Das Atropin hingegen ist mit Ausnahme gewisser Konzentrationen vollkommen wirkungslos. Im Rindsmuskel setzt es das Dehydrierungsvermögen in dem Konzentrationsbereich von 1.10^{-9} bis 1.10^{-6} herab, im Katzenmuskel bei den Konzentrationen 1.10^{-8} bis 1.10^{-7}. Die stärkste Hemmung liegt also für beide Muskulaturen bei den letzteren Konzentrationen. Bei gleichzeitiger Einwirkung von Nikotin + Atropin ist in allen Fällen das Dehydrierungsvermögen z. T. erheblich herabgesetzt. Es zeigt sich hier besonders deutlich die eigenartige Kombinationswirkung von zwei Stoffen derart, daß beim Zusammentreten einer unwirksamen Verbindung mit einer den Stoffumsatz fördernden Verbindung eine Gesamtwirkung entsteht, die in einer Hemmung der Stoffwechselvorgänge ihren Ausdruck findet und aus den Teilvorgängen nicht vorausgesehen werden kann.

Zusammenfassung

Es wurde das Zusammenwirken von Nikotin und Atropin an einer Reihe von Dehydrierungsvorgängen im Gewebe untersucht. Die Nikotinwirkung auf die Dehydrierungsvorgänge im Skelettmuskel sowohl ohne Zusatz von Nährstoffen wie auch nach Zusatz von Milchsäure, die in einer starken Hemmung ihren Ausdruck findet, wird durch niedrige Atropingaben stark abgeschwächt, durch hohe Atropingaben dagegen verstärkt. Beim Abbau des Glykogens steigert das Atropin die Giftwirkung des Nikotins. Die Dehydrierungsvorgänge in der Leber, die durch beide Gifte für sich angeregt werden, werden bei gleichzeitigem Zusatz der Alkaloide stark verschlechtert. Das gleiche gilt auch für den Abbau der Glukose durch Hirngewebe, während beim Glukoseabbau durch Herzmuskelgewebe die zu fordernde Additionswirkung auftritt. Beim Abbau der Hexosediphosphorsäure wird in starken Verdünnungen beim Zusammenwirken von Nikotin und Atropin die beiderseitige Hemmungswirkung aufgehoben, in höheren Konzentrationen dagegen umgekehrt die Förderungswirkung in eine Hemmung umgewandelt. Beim Abbau der Glyzerinphosphorsäure wird der fördernde Einfluß des Nikotins durch Atropin, das selbst nahezu wirkungslos ist, in eine starke Hemmung der Dehydrierung abgeändert.

Die Arbeit erbrachte erneut den Nachweis, daß es unstatthaft ist, aus den Einzelwirkungen von zwei Arzneistoffen Rückschlüsse auf ihre Kombinationswirkung zu ziehen.

Lebenslauf

Am 8. Dezember 1911 wurde ich als Sohn des Buchdruckermeisters Emil Gitter und seiner Ehefrau Johanna geborene Schüßler in Hamm/Westf. geboren. Bis zum 10. Lebensjahre besuchte ich dort die Volksschule und trat dann in die Sexta der Rektoratsschule (jetzt Realgymnasium) zu Hamm/Westf. ein. Infolge Berufswechsels meines Vaters wohnten wir vom Jahre 1922 bis zum Jahre 1926 in Belecke (Möhne). Während dieser Zeit ging ich auf die Rektoratsschule zu Warstein, die ich nach einer Abschlußprüfung auf Obertertia verließ. Dann nahm mein Vater seinen früheren Beruf wieder auf, und von Untersekunda an besuchte ich das staatliche Gymnasium zu Hamm/Westf., wo ich Ostern 1931 meine Reifeprüfung ablegte. Vom Sommersemester 1931 bis zum Sommersemester 1934 studierte ich Zahnmedizin an der Universität zu Münster. Im Herbst 1932 bestand ich dort die zahnärztliche Vorprüfung und im Herbst 1934 das zahnärztliche Staatsexamen.

Emil Gitter